Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik Hamburg
Direktor: Professor Dr. Hans-Heinrich Berg

Überempfindlichkeit gegen Iriphan

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität

vorgelegt von

EBERHARD POSTEL
Altenwerder/Hamburg

Hamburg 1938

1. Berichterstatter: Dozent Dr. E n g e l

2. Berichterstatter: Professor Dr. B e r g

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

Druck: A. Preilipper, Hamburg 11, Admiralitätstraße 16

MEINEN ELTERN!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548128_0110

Iriphan ist das Strontiumsalz der Phenylchinolincarbonsäure, also ein Derivat des Atophans (Herstellerfirma: Lecinwerk Dr. E. Lawes, Hannover). Die pharmakologische Wirkung der Phenylchinolincarbonsäure besteht, wie ihre Entdecker *Nicolaier* und *Dohrn* (1) nachweisen konnten, in einer 100- bis 300prozentigen Steigerung der Harnsäureausscheidung durch die Nieren. *Weintraud* (2) führte sie deshalb 1911 in die Gichttherapie ein, in der sie auch heute noch zu den gebräuchlichsten Mitteln gehört.

Starkenstein und *Wiechowsky* (3) stellten weiter fest, daß die Phenylchinolincarbonsäure eine entzündungshemmende und schmerzstillende Eigenschaft hat, durch welche es ermöglicht war, sie auch überall da zu verwenden, wo man sonst Salizylsäurepräparate zu verordnen pflegte.

Brugsch (4) konnte dazu noch experimentell eine stark lebersekretionsfördernde Wirkung der Phenylchinolincarbonsäure nachweisen, indem er nach 0,5 bis 1 g intravenös bzw. intramuskulär oder 1 g per os eine Steigerung des täglichen Gallenflusses um 30 bis 100% erzielte. Brugsch ist daher der Ansicht, daß diese gesteigerte Cholerese, die durch direkte Wirkung auf das Parenchym zustandekommt, die Möglichkeit offen lasse, bei Ikterus mit choleretischer oder cholagogener Insuffizienz mit der Phenylchinolincarbonsäure eine günstige Beeinflussung zu erreichen.

Neben diesen drei Hauptwirkungen der Phenylchinolincarbonsäure kommen im Iriphan auch die Eigenschaften des Strontiums, dessen Gehalt 14% beträgt, zur Geltung.

Strontium hat nach *Alwens* und *Graßheim* (5) neben einer osteogenetischen Reizwirkung eine spezifisch schmerzlindernde Wirkung durch Herabsetzung der Erregbarkeit des peripheren Nervensystems. Es wirkt außerdem galletreibend und ist für den Organismus praktisch ungiftig. Strontium hat große Ähnlichkeit mit Calcium, so kann, wie *Eschbaum* (6) berichtet, z. B. ein durch Calciumentzug bis zu Rhythmusstörungen geschädigtes Herz durch Strontiumgabe wieder zur normalen Aktion gebracht werden.

Iriphan gilt als sehr glückliche Kombination mit der harnsäuretreibenden, entzündungswidrigen und schmerzstillenden Komponente der Phenylchinolincarbonsäure und der herzschonenden und erregbarkeitsherabsetzenden Komponente des Strontiums. Der Vorteil gegenüber dem Atophan soll vor allem darin bestehen, daß durch die Beseitigung des Charakters der freien Säure das Mittel ungelöst den

Magen passieren könne und somit eine bessere Verträglichkeit von seiten des Magendarmkanals erzielt würde. Außerdem sei ein Ausfallen der Harnsäure oder ihrer Salze in den Harnwegen und damit die Gefahr einer Steinbildung, auf die Weintraud beim Atophan hingewiesen hat, vermieden. Auch andere Störungen nach Atophangabe, wie angioneurotische Ödeme, juckende Exantheme und Herzkollaps *(Vajda* [7]) sollen nach Iriphanmedikation noch nicht beobachtet worden sein.

Bachem (8) betont, daß hinsichtlich der pharmakologischen Wirkung, der Indikation und der Dosierung des Iriphans gegenüber dem Atophan kein Unterschied bestehe; gewisse Vorzüge seien aber wegen der besseren Verträglichkeit vorhanden.

Über die therapeutische Bewährung des Iriphans berichtet *Eschbaum* (6): er beobachtete bei rheumatismuskranken Patienten den gleich günstigen Erfolg wie nach Atophan, auch ausgesprochene Dysmenorrhoen wurden durch Iriphan geheilt. Auffallend war die gute Verträglichkeit des Mittels.

Auch *Willvonseder* (9) erzielte gute Erfolge mit Iriphan bei Ischiasneuralgien, Altersosteoporose, Osteoarthrosis sacroiliacalis, Neuritis alkoholica und bei einer Bleineuritis. Irgendwelche Intoxikationen sind auch nach hohen Dosen nicht beobachtet worden, es wird sogar hervorgehoben, daß ein Kranker, der schon einige Male an Ikterus catarrhalis erkrankt gewesen war, das Mittel ausgezeichnet vertragen hat.

Merscheim (10) machte mit Iriphan günstige Erfahrungen bei Muskelrheumatismus, Arthritis, Neuralgien und Gicht; er hat auch nach größten Dosen niemals Klagen oder gar Schädigungen beobachtet.

Mehr als die Pharmakologie des Atophans begann in letzter Zeit die Toxikologie das allgemeine Interesse der Wissenschaft auf sich zu lenken, denn es mehrten sich die Berichte aus dem In- und Ausland über Fälle, bei denen Atophan speziell als Lebergift gewirkt hatte. Im Zusammenhang damit ist auch oft die Vermutung ausgesprochen worden, daß die Derivate des Atophans in gleicher Weise leberschädigend wirken können. Aber fast alle Autoren, die über therapeutische Erfahrungen mit Iriphan berichtet haben, glauben, daß durch die glückliche Kombination der Phenylchinolincarbonsäure mit dem Strontium die Gefahr einer Leberschädigung so gut wie ausgeschlossen sei.

An der hiesigen Klinik konnte vor kurzem nun folgender Fall einer Iriphanintoxikation beobachtet werden:

Am 12. 4. 1936 kam die 29jährige M. W. mit hochgradigem Ikterus ins Krankenhaus. Sie war im Februar d. J. an schmerzhaften Gelenkschwellungen der Knie- und Fuß-, später auch der Ellenbogen und Handgelenke erkrankt, hatte dabei zeitweilig Fieber und konnte nur notdürftig ihre Arbeit verrichten. Anfang März mußte sie sich wegen der andauernden Beschwerden in ärztliche Behandlung begeben; hier bekam sie neben physikalischen Maßnahmen Tabletten, deren Name bzw. Zusammensetzung nicht eruiert werden konnte, verschrieben. Da der therapeutische Effekt nicht besonders war, verordnete der Arzt

schließlich I r i p h a n tabletten. Am 25. 3. ist die Kranke dann plötzlich gelb geworden, der Stuhl war farblos, der Harn dunkel. Es bestand ein Schmerzgefühl im rechten Oberbauch, kein Erbrechen, kein Hautjucken. Die Tabletten wurden sofort abgesetzt, die Patientin mußte im Bett bleiben, aber der Zustand besserte sich nicht; daher erfolgte dann die Überweisung in die Klinik.

Aus der Familienanamnese ergab sich nichts Bemerkenswertes.

Sie selbst weiß von Kinderkrankheiten nichts mehr. Als Schulkind hat sie häufig kolikartige Schmerzen im Oberbauch gehabt mit einer Anfallsdauer von etwa 5 Minuten und einem Auftrittsintervall von Wochen, manchmal auch Monaten. In den letzten Jahren sind diese Anfälle nicht mehr aufgetreten. Allerdings erzählt sie, daß sie nach Genuß von fetten Speisen und „frischen Suppen" (z. B. Hühnerbouillon) unangenehme Schmerzen im Oberbauch, oft verbunden mit Übelkeit, bekommt. Im übrigen ist die Patientin immer gesund und kräftig gewesen.

Bei der Aufnahme ergibt sich folgender Befund: mittelgroße, kräftig gebaute Kranke in gutem Ernährungs- und reduziertem Kräftezustand. Es besteht hochgradiger Ikterus, Haut und Skleren sind zitronengelb verfärbt.

Die Herzgrenzen sind nicht verbreitert, Töne normal laut, systolisches Geräusch über der Basis, $A_2 = P_2$.

Der Thorax ist symmetrisch gebaut und gut gewölbt, Lungengrenzen sind gut verschieblich, beiderseits gleich hoch, überall normal lauter Klopfschall und vesiculäres Atmen.

Mundhöhle und Rachen weisen keine Besonderheiten auf. Die Leber ist gerade unter dem Rippenbogen palpabel und fühlt sich prall an, die Milz ist nicht zu tasten. Nervensystem intakt.

Im Urin fand man reichlich (+ + +) Bilirubin, Urobilinogen und Urobilin konnten nicht nachgewiesen werden, es bestand eine leichte Eiweißtrübung, kein Zucker; im Sediment waren zahlreiche Leukozyten und Epithelien, vereinzelte hyaline Zylinder. Der Stuhl war vollkommen farblos.

Blutbild: Ery.: 3 900 000; Hb.: 70%; Leuko.: 3600, davon Stbk.: 1, Segmk.: 53, Eos.: 1, Ly.: 41, Mono.: 4.

Die Senkung betrug 14/31. Der Bilirubinblutspiegel war = 12 mg%. Die Temperatur lag bei 37,5 Grad, die Pulszahl bei 70, der Blutdruck war = 105/50. Die Wassermannsche Reaktion fiel negativ aus.

Gleich nach ihrer Aufnahme erhielt die Kranke zweimal 30 ccm einer 40prozentigen Traubenzuckerlösung, ferner feuchten Leib-Prießnitz, Pfefferminztee und Darmspülungen mit Magnesiumsulfat. Sie bekam fortgesetzt dann täglich zweimal 30 g Dextropur zusammen mit zweimal 6 Einheiten Insulin, außerdem Haferschleim und Grießbrei mit Milch.

Während bei der Aufnahme fast kein Fieber bestanden hatte, stiegen im weiteren Verlauf die Temperaturen an, zugleich nahm auch die Pulsfrequenz zu; am 16. 4. erreichte das Fieber die Höhe von

39 Grad. Die Patientin fühlte sich müde und abgeschlagen, sie klagte über heftige Kopfschmerzen; an diesem Tage trat ein morbilliformes Exanthem auf, das besonders die oberen Körperpartien befiel, den Leib und die Extremitäten frei ließ. Der Urinbefund war unverändert.

Am 18. 4. stieg die Temperatur auf 40,8 Grad, die Pulszahl auf 100. Die Kranke war sehr erregt und erhielt deshalb an diesem und am folgenden Tage 0,02 Belladonna-Morphinsuppositorien. Im Urinsediment wurde Leucin gefunden.

Am 20. 4. betrug die Temperatur noch mehr als 39 Grad, Bilirubin im Blut 7,2 mg%, der Rest-N = 0,019%, Blutzucker = 0,108.

25. 4.: Das Fieber hielt weiter an. Die Leber war kleiner geworden, aber noch unter dem Rippenbogen palpabel. Es war eine Leukozytose von 13 800 aufgetreten, und zwar 4% Eos., 3% Stbk., 59% Segmk., 34% Ly.

26. 4.: Im Urinsediment wurden neben Leucin auch Tyrosinkristalle gefunden.

Am 27. 4. bestand immer noch Fieber über 38 Grad, die Leber war palpatorisch kaum noch unter dem Rippenbogen zu fühlen. Der Rest-N war = 0,024%, Urinbefund unverändert, der Stuhl war immer noch farblos. Statt der Grieß- bzw. Haferschleimkost bekam die Kranke jetzt leichte, Gemüse-, Kartoffelbreikost, etwas Gurken und Tomaten. Die Kohlehydrat-Insulinzufuhr ist unverändert geblieben, ebenso wurden tgl. weiter zweimal 5 g Magn. sulf. verabreicht.

Am 2. 5. war zum erstenmal Urobilinogen im Urin nachweisbar, Bilirubin aber immer noch schwach positiv, der Stuhl war wieder gefärbt. Diastasewert = 32.

6. 5.: Der Ikterus war deutlich abgeblaßt, Urobilinogen im Harn nun stark positiv, ebenfalls war Urobilin einwandfrei nachweisbar, Leucin und Tyrosin wurden nicht mehr gefunden. Der Bilirubinblutspiegel betrug 5 mg%. Die Kranke fühlte sich wieder wohl.

17. 5.: Der Bilirubinblutspiegel hatte normalen Wert, im Urin waren keine Gallenfarbstoffe mehr nachzuweisen, das Sediment enthielt Leukozyten ++ und Epithelien +. Die Kranke hatte bereits an Gewicht zugenommen.

Am 25. 5. wurde die Kohlehydrat-Insulintherapie abgesetzt, die Nahrung bestand von jetzt ab nur noch in einer Gallenschonkost.

Am 3. 6. war die Kranke zum erstenmal aufgestanden. Der Diastasewert betrug am 8. 6. = 16.

Gelenkschmerzen geringen Grades, die am 11. 6. wieder aufgetreten waren, wurden mit Lichtbogen erfolgreich behandelt.

Am 16. 6. betrug der Diastasewert = 4.

Nachdem die Kranke in der letzten Zeit 4 kg an Gewicht zugenommen hatte, verließ sie am 18. 6. in gutem Gesundheitszustand die Klinik, um anschließend noch einen vierwöchigen Erholungsaufenthalt in einer Kuranstalt anzutreten.

Bei einer Nachuntersuchung am 1. 9. ergab sich folgender Befund: Unsere Kranke hatte sich weiter gut erholt, fühlte sich wieder kräftig und hatte an diesem Tage ihre Arbeit wieder aufgenommen. Sie gab

an, Anfang August einen heftigen kolikartigen Anfall mit Schmerzen im rechten Oberbauch, die nach hinten und oben bis in die rechte Schulter ausstrahlten, gehabt zu haben. Nach etwa 4 Stunden sei der Anfall vorüber gewesen und habe sich seither auch nicht wiederholt. Leider war es ihr aus beruflichen Gründen unmöglich, sich zwecks eingehender Untersuchung für kurze Zeit ins Krankenhaus aufnehmen zu lassen. Eine Röntgenaufnahme, die während ihres Krankenhausaufenthaltes am 4. 5. gemacht worden war, hatte damals keinen pathologischen Befund ergeben. Der Urinbefund vom 3. 9. war völlig normal. —

Im vorliegenden Fall handelte es sich um eine subakute gelbe Leberatrophie. Die Berechtigung zu dieser Diagnose ergab sich — abgesehen von anderen Symptomen: Auftreten von Bilirubin im Urin, hoher Bilirubinblutspiegel, Druckschmerzhaftigkeit über der Lebergegend usw. — aus dem Kleinerwerden der Leber und dem Auftreten von Leucin und Tyrosinkristallen im Urin. Das hohe Fieber, verbunden mit urtikariellem Exanthem, fassen wir auf als ausgelöst durch autolytischen Zerfall von Lebergewebe. Die völlige Farblosigkeit des Stuhles und das Fehlen von Urobilogen im Urin weisen auf eine totale Lebersperre, einen schweren Parenchymschaden hin.

Die Erkrankung war aufgetreten im Anschluß an einen akuten Gelenkrheumatismus, gegen den therapeutisch I r i p h a n verwandt worden war. Vajda und andere stellen an Hand von Literatur über Leberschädigungen nach Atophan fest, daß beim Auftreten von Ikterus während einer Atophanbehandlung an einen ursächlichen Zusammenhang gedacht werden müsse. *Straub* (13) weist ebenfalls darauf hin, daß Atophan grundsätzlich in den Leberstoffwechsel eingreife. Da auch in dem oben beschriebenen Fall keine anderen Anhaltspunkte für das Auftreten der Leberschädigung vorhanden waren, war die Annahme durchaus berechtigt, daß das I r i p h a n der auslösende Faktor gewesen ist.

Für die Ätiologie kommen nach *Aschoff* neben Schwangerschaftstoxikosen, Lues II, verschiedenen Vergiftungen und anderen Ursachen, die in unserem Falle alle auszuschließen sind, auch Infektionskrankheiten in Frage; die rheumatische Infektion erstreckt sich allerdings nur auf das Bindegewebe des Körpers, also auch auf das der Leber, nicht aber auf das Parenchym. In unserem Falle handelt es sich um einen Parenchymschaden. Man könnte nun allerdings annehmen, daß eine Sensibilisierung der Leber im Sinne einer rheumatischen Situation vorgelegen hat, die dann durch die I r i p h a n m e d i k a t i o n zu einem Zusammenbruch der Leber in Form einer subakuten gelben Leberatrophie geführt hat, beweisen läßt sich das aber nicht.

Da es sich also um einen Parenchymschaden der Leber handelte, mußte therapeutisch versucht werden, die Leber durch entsprechende Diät zu schonen und ihr durch ständige Kohlehydrat-Insulinzufuhr immer wieder neue Glykogenreserven anzubieten. Im Prinzip war die angewandte Therapie die gleiche, die auch *Eimer* (11) und *Brugsch* (4) als erfolgversprechend empfehlen.

Da über Iriphan bislang keine Intoxikationen bekannt geworden sind, muß man sich auf der Suche nach einer Ursache des Leberschadens vergleichsweise an die Veröffentlichungen über Atophanschädigungen halten.

In diesem Zusammenhang ist zunächst die Frage der richtigen Dosierung wichtig. Hierzu meint Brugsch, daß die Dosis für Atophan bis zu 3 g tgl. völlig unschädlich sei, auch 4 bis 5 g würden noch keine Leberschädigungen herbeiführen; es sei nicht die Höhe der Einzeldosis oder der Gesamtdosis ausschlaggebend für das Zustandekommen eines Ikterus, sondern z. B. der Zustand höchster Unterernährung mit glykogenarmer Leber, vielleicht auch Sensibilisierung der Leber im Sinne einer rheumatischen Situation. Die beginnende Leberschädigung zeige sich durch Vorboten an: Magenbeschwerden, Appetitlosigkeit, Widerwille gegen das Medikament und Urobilinogenurie. Brugsch ist daher der Ansicht, daß man bei genügender Sorge für den Glykogen-Leberschutz auch bei längerdauernder Atophanmedikation die Gefahr einer Leberschädigung beseitigen kann.

Eimer (11) berichtet über einen Fall, der im Verlauf von 41 Tagen 118 g Atophan bekommen hatte, tgl. 2 bis 3 g, bis plötzlich eine akute gelbe Leberatrophie aufgetreten sei; der Verfasser ist der Ansicht, daß es durch die ununterbrochen lange Dauer der an sich nicht hohen täglichen Verabreichung von Atophan schließlich zu einer Kumulation und damit zu einer toxischen Wirkung gekommen sei. Er empfiehlt, atophanfreie Intervalle einzuschieben.

Auch *Vajda* (7) stellt in einer kritischen Betrachtung der Dosierungen in Fällen, die zu Leberschädigungen führten, fest, daß fast alle grundsätzlich falsch dosiert gewesen sind: Atophan sei meist kontinuierlich in zum Teil hohen täglichen Dosen manchmal durch Monate genommen worden.

Weiß (12) berichtet über einen tödlich ausgegangenen Fall, der 4 Monate lang tgl. 4 g Atophan = rund 500 g insgesamt genommen hatte, und von einem zweiten letal verlaufenen Fall nach tgl. 9 g ebenfalls 4 Monate lang = insgesamt 1080 g; beide starben an akuter gelber Leberatrophie.

Straub (13), der auch einen tödlich ausgegangenen Fall einer Atophanschädigung nach sehr hohen Dosen veröffentlicht, ist der Ansicht, daß auch schon nach einer einmaligen Atophanverabreichung eine Leberschädigung vorhanden sei, diese einmalige Schädigung werde aber durch das Absetzen des Mittels wieder behoben. Eine chronische Atophanzufuhr lasse aber die Leberschädigung nicht zur Ruhe kommen, daher trete dann der katastrophale Zusammenbruch in akuter Form ein. Straub empfiehlt ebenfalls Harnkontrolle auf Urobilinogen.

Der Verfasser bringt weiter eine neue, der amerikanischen Literatur entnommene Statistik über die seit 1925 bekannt gewordenen Fälle chronischer Atophanvergiftung; es sind dies 107 Fälle, von denen 49 tödlich ausliefen. Beim Versuch, aus einer Auswahl der tödlich verlaufenen und überstandenen Erkrankungen hinsichtlich der Gesamt-

menge und Dauer der Atophaneinnahme, des Alters der Kranken und schließlich der Dauer der Erkrankung Schlüsse zu ziehen auf vielleicht doch vorhandene therapeutische, toxische und tödliche Grenzen der Dosierung, konnte man zu keinem Ergebnis gelangen, da sich die einzelnen Werte ständig überschneiden.

In einer neueren amerikanischen Arbeit versucht *Palmer* (14) die Frage zu beantworten, ob es eine gefahrlose Art der Atophantherapie gebe. Der Verfasser, der über 191 Atophanvergiftungen berichtet, von denen 46,3% tödlich ausgingen, verneint diese Frage, weil die Schädigungen sowohl nach langdauernder, störungsfreier Atophanbehandlung als auch nach wenigen vorsichtigen Dosen auftreten können. In dem Material sind inbegriffen die Schädigungen nach Novatophan (= Neocinchophen).

Mag nun in den oben angeführten Beispielen vielleicht doch überall ein Dosierungsfehler auffindbar sein, so soll nachfolgender Fall beweisen, daß auch trotz richtiger Dosierung ein tödlicher Atophanschaden auftreten kann. Diesen Fall veröffentlicht *Habs* (15).

Ein junges Mädchen, das nie leber- oder galleleidend gewesen war, kam wegen Ischiadicusneuralgie in die Klinik und wurde dort nach 6tägigem Aufenthalt entlassen, ohne daß sich in dieser Beobachtungszeit ein verdächtiger Befund ergeben hatte. Nach 2 Monaten kam sie wieder unter folgendem Krankheitsbild: sie hatte einen Monat nach ihrer Krankenhausentlassung wegen erneuter Ischiasschmerzen einen Arzt aufgesucht und von diesem im Verlaufe eines Monats 7 Injektionen von je 10 ccm Atophan erhalten. Zwei Tage nach der letzten Injektion trat zunehmende Gelbfärbung auf, die Urinfarbe war bräunlich und der Stuhl farblos.

Bei der Aufnahme hatte sie positiven Gallenfarbstoffbefund im Urin, im Sediment Tyrosin und Leukin, einen Bilirubinblutspiegel von 8,75% und nach wenigen Tagen eine zunehmende Leukozytose von 9900. Schließlich erfolgte der Exitus.

Die Diagnose lautete auf akute gelbe Leberatrophie, und zwar handelte es sich um einen Atophanschaden, da sie unmittelbar nach Atophanmedikation aufgetreten war. Habs betont dabei ausdrücklich, daß es sich um keine Fehldosierung handeln könne, weil weder das freie Intervall vernachlässigt war, noch eine einmalige Überdosierung vorgelegen hat; es habe auch keine Glykogenarmut der Leber bestanden.

Bei unserer Kranken war die Dosierung folgendermaßen: sie hatte sich wegen Gelenkrheumatismus in ärztliche Behandlung begeben und von dem Arzt anfangs Tabletten verschrieben bekommen, die keinen therapeutischen Effekt hatten. Beim Übergang zu einem anderen Mittel verzichtete der Arzt absichtlich auf das Atophan, um die Gefahr einer Leberschädigung zu vermeiden, und verordnete I r i p h a n , da über dieses Mittel nichts Nachteiliges bekannt war. Die Kranke nahm täglich dreimal je 2 Tabletten à 0,6 g, also eine Gesamttagesdosis von 3,6 g. Das führte sie 5 Tage lang durch, als plötzlich am fünften Tag Ikterus auftrat. Hierauf wurden die Tabletten sofort abgesetzt. Die

Patientin hat also im ganzen 30 Tabletten = 18 g Iriphan zu sich genommen.

Die Herstellerfirma empfiehlt auf ihren Werbeprospekten eine Dosis von tgl. 3 bis 6 Tabletten, zur Bekämpfung eines akuten Anfalls folgendes Schema: 3 Tage je 8, 2 Tage je 4, dann tgl. je 3 Tabletten; bei chronischen Anfällen: 4 Tage 3mal tgl. 1 bis 2 Tabletten.

Hiernach würde ein Kranker bei der gewöhnlichen Dosierung nach 5 Tagen 15 bis 30 Tabletten, nach dem Schema zur Bekämpfung eines akuten Anfalls sogar nach 5 Tagen 32 Tabletten eingenommen haben, wobei zu bemerken ist, daß für den letzteren Fall die Dauer von 5 Tagen anscheinend noch viel zu kurz veranschlagt ist.

Es ist also in unserem Fall in keiner Weise die empfohlene Dosis überschritten worden. Auch ein freies Intervall konnte wegen des plötzlichen frühen Ausbruchs der Intoxikationserscheinungen noch nicht eingeschoben werden, es wäre auch deshalb als verfrüht empfunden worden, weil der therapeutische Erfolg hinsichtlich der rheumatischen Affektion ein günstiger zu werden versprach.

Eine besondere Glykogenarmut der Leber der Kranken erscheint nicht wahrscheinlich. —

Zahlreiche Autoren sind der Ansicht, daß es sich bei dem Zustandekommen eines Atophanikterus um schwerste Fälle von Idiosynkrasie handelt. Das Atophan wird von vielen Menschen täglich genommen und auch vertragen, die Zahl derer, bei denen es zu Intoxikationen kam, ist, gemessen an der Verbraucherzahl, sicher verschwindend niedrig. Es lassen sich aus dem bisherigen Beobachtungsmaterial kaum sichere Anhaltspunkte für Zeichen einer individuellen Disposition gewinnen. Daß eine Disposition für Leberschädigungen überhaupt existiert, muß m. E. als sicher angenommen werden, aber ob bei unserer Kranken eine solche vermutet werden konnte, ist schwer zu entscheiden.

Weil (16) ist der Ansicht, daß eine angeborene Minderwertigkeit der Leberzellen das Entscheidende sei, so daß schon durch einen kleinen Reiz — hier also durch Iriphan — die akute gelbe Leberatrophie ausgelöst werden könnte. Vielleicht kann man die in der Anamnese angeführte schlechte Verträglichkeit der Kranken manchen Speisen gegenüber als angeborene Leberinsuffizienz auslegen.

Über den Mechanismus des Zustandekommens der Leberschädigung läßt sich nur wenig sagen. Zweifellos handelt es sich um direkte Wirkung auf das Parenchym. Eimer et al. schuldigen den Chinolinring dafür an, wozu sie sich um so mehr berechtigt halten, als *Zieler* und *Birnbaum* (11) über zwei Fälle von akuter gelber Leberatrophie berichtet haben, die nach Yatrengabe aufgetreten sei; Yatren ist Jodoxychinolinsulfosäure, enthält also auch den Chinolinring.

Sollmann (17) meint, daß der dem Benzolring ähnliche Chinolinring im Körper unter Umständen nitrobenzol- oder nitrophenolähnliche Verbindungen bildet, die dann bei wenig resistenter Leber Vergiftungserscheinungen hervorrufen können.

Eine einmal eingetretene Leberschädigung ist außerordentlich resistent gegen die Therapie. In der oben erwähnten Statistik von Straub (13) schwankt z. B. die Dauer der Erkrankung bei Fällen mit tödlichem Ausgang zwischen einer Woche und 3 (!) Monaten, bei Fällen mit Erholung zwischen 4 Wochen und 2 Monaten.

Deutsch (18), der in einem Selbstversuch tgl. 2 g Atophan 4 Wochen lang genommen hatte und danach an Ikterus erkrankt war, schreibt, daß bis zur völligen Wiederherstellung mehrere Jahre vergangen sind. Bei unserer Kranken dauerte die Behandlung bis zur Krankenhausentlassung fast 3 Monate, bis zur vollen Arbeitsfähigkeit sind beinahe 5 Monate vergangen. Natürlich ist die Dauer der Erkrankung von dem Grad der Schädigung und der Konstitution abhängig; aber auch kleinste Schädigungen bedürfen längerer Zeit zur Kompensierung. Wichtig ist die möglichst frühzeitige Erkennung einer beginnenden Leberschädigung; nach den bisherigen Erfahrungen ist das Auftreten von vermehrtem Urobilinogen im Urin hierfür der beste Indikator. Straub, Deutsch und viele andere empfehlen deshalb bei Atophanmedikation ständige Urinkontrolle. Die genannten Autoren sprechen sich auch dafür aus, daß das Atophan und seine Derivate nur unter ärztlicher Aufsicht verschrieben werden sollten.

Schittenhelm (19) hält das Gefahrenmoment bei Atophan für verschwindend klein und fürchtet, daß das Mittel bei Rezeptzwang einer wesentlich kleineren Anzahl Leidender zugängig würde. Wenn man aber erreichen kann, daß durch ärztliche Kontrolle der Atophanmedikation die Fälle einer Leberschädigung, die zum Teil doch aufgetreten sind als Folgen einer wilden Dosierung je nach dem Ermessen der Gebraucher, auf ein Minimum beschränkt und rechtzeitig beeinflußt werden, so wird sicher die therapeutische Auswertung des in letzter Zeit etwas in Mißkredit gekommenen Atophans wieder eine größere werden.

Zusammenfassung: Es wird über einen Fall einer Iriphanüberempfindlichkeit, aufgetreten in Form einer subakuten gelben Leberatrophie berichtet, die bereits nach kurzer, in durchaus therapeutischen Grenzen gehaltener Verabreichung des Mittels zum Ausbruch gekommen ist. Iriphan unterscheidet sich hinsichtlich seiner toxikologischen Wirkung in keiner Weise vom Atophan. Leberschädigungen nach Atophan, Iriphan oder anderen Atophanderivaten zeigen sich zuerst durch vermehrtes Auftreten von Urobilinogen im Urin an. Für das Zustandekommen einer Leberschädigung spielt neben anderen Faktoren die individuelle Disposition sicher eine Rolle.

Zum Schluß meiner Arbeit sei es mir gestattet, Herrn Oberarzt Dr. med. habil. *R. Engel* für freundliche Überlassung der Arbeit und die jederzeit bereitwillige Beratung meinen ehrerbietigen Dank auszusprechen.

LITERATUR.

1. *Nicolaier* und *Dohrn:* Dtsch. Arch. klin. Med. 1908, 23.
2. *Weintraud:* Ther. Gegenw. 1911, Nr. 3.
3. *Starkenstein* und *Wiechowsky:* Prag. med. Wschr. 1913, Nr. 1.
4. *Brugsch:* Ther. Gegenw. 1928, Bd. I, S. 14—18. Deutsch. med. Wschr. 1933, S. 1587.
5. *Alwens* und *Graßheim:* Münch. med. Wschr. 1921, S. 1344.
6. *Eschbaum:* Münch. med. Wschr. 1928, Nr. 5,
7. *Vajda:* Med. Klinik 1930, Nr. 38, S. 1404.
8. *Bachem:* Med. Klinik 1919, Nr. 35, S. 875.
9. *Willvonseder:* Med. Klinik 1930, S. 1529.
10. *Merscheim:* Med. Welt 1928, Nr. 12.
11. *Eimer:* Dtsch. med. Wschr. 1931, Nr. 39, S. 1663.
12. *Weiß:* J. amer. med. Assoc. 1932, Bd. 22, S. 21—24.
13. *Straub:* Münch. med. Wschr. 1936, Nr. 5, S. 169.
14. *Palmer,* et al.: J. amer. med. Assoc. 1936, S. 760—764.
15. *Habs:* Dtsch. med. Wschr. 1935, S. 173.
16. *Weil:* Med. Welt 1928, Nr. 7.
17. *Sollmann:* J. amer. med. Assoc. 1928, S. 310.
18. *Deutsch:* Med. Klinik 1933, Bd. I.
19. *Schittenhelm:* Münch, med. Wschr. 1936, Nr. 14, S. 553.

Weitere Literaturangaben siehe bei:

20. *Beckermann:* Münch. med. Wschr. 1937, Nr. 11, S. 414—416.

LEBENSLAUF.

Am 28. Januar 1914 wurde ich zu Altenwerder bei Hamburg als Sohn des prakt. Arztes Dr. med. Georg Postel geboren. Ich besuchte zunächst eine Knabenvorschule und danach das Christianeum, hum. Gymnasium zu Altona, wo ich Ostern 1932 das Zeugnis der Reife erhielt.

Mein medizinisches Studium begann ich im Sommersemester 1932 in München, bestand das Vorexamen im August 1934 in Hamburg und studierte dann wieder während der ersten klinischen Semester in München. Die letzten 4 Studienhalbjahre blieb ich in Hamburg und habe hier mit dem Sommersemester 1937 mein Studium beendet.

Eberhard Postel.